UNIVERSITÉ PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE SAINT-LOUIS

186

Année 1975

THESE

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marguerite-Marie NOZICK, née FOUÉRÉ
Née le 28 Avril 1947 à Plouezec (Côtes-du-Nord)

présentée et soutenue publiquement le 1975

LES FIBROSES RÉTROPÉRITONÉALES

(à propos d'une observation de fibrose rétropéritonéale survenue au cours d'un traitement prolongé par le méthysergide)

Président : Monsieur le Professeur E. FOURNIER

UNIVERSITÉ PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE SAINT-LOUIS

Année 1975 **THESE** N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marguerite-Marie NOZICK, née FOUÉRÉ
Née le 28 Avril 1947 à Plouezec (Côtes-du-Nord)

présentée et soutenue publiquement le 1975

LES FIBROSES RÉTROPÉRITONÉALES
(à propos d'une observation de fibrose rétropéritonéale survenue au cours d'un traitement prolongé par le méthysergide)

Président : Monsieur le Professeur E. FOURNIER

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS V I I

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LARIBOISIERE SAINT - LOUIS

CORPS PROFESSORAL Année 1974 / 1975 .

- DOYENS HONORAIRES : Professeur J. BERNARD, Professeur J. J. BERNIER
- PROFESSEURS HONORAIRES : M. AUBRY, C. LAUNAY, R. WORMS
- DOYEN : Professeur E. FOURNIER

PROFESSEURS :

Anatomie et organogénèse

J. P. LASSAU — Prof. Agrègé

Anatomo-Pathologie

J. ROUJEAU — Professeur

N. CHELLOUL — Prof. Agrègé

Anesthésiologie

J. F. MONTAGNE — Prof. Agrègé

E. ECHTER — Prof. Agrègé

Bactériologie

Y. PEROL — Prof. Agrègé

Biochimie

M. BOURRILLON — Professeur

P. TIOLLAIS — Prof. Agrègé

Y. GOUSSAULT — Chargé de Cours

Biophysique

A. DJOURNO — Prof. de Physique médicale

M. BURGEAT — Prof. Agrègé

M. DUVELLEROY — Prof. Agrègé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN — Prof. de Clinique cardiologique

J. J. WELTI — Prof. sans chaire

H. SLAMA-CHALOUM — Prof. Agrègé

R. GOURGON — Prof Agrègé

G. MOTTE — Prof. Agrègé

Chirurgie générale

J. PERROTIN — Prof. de Pathologie chirurgicale

P. HAUTEFEUILLE — Prof. Agrégé

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrègé
A. PUISSANT	Prof. Agrègé
S. BELAICH	Prof. Agrègé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrègé

Gastro-entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique Gastro-Entérologique
J.P. FERRIER	Prof. Agrègé
J. C. RAMBAUD	Prof. Agrègé

Hématologie-Immunologie

J. BERNARD	Prof. de clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d'immunologie-hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMANN	Professeur
J. CAEN	Prof. Agrègé
J. COLOMBANI	Prof. Agrègé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrègé
G. SCHAISON	Prof. Agrègé

Gynécologie Obstétrique

P. MORIN	Professeur
P. ENGELMANN	Prof. Agrègé

Histologie

J. LAVEDAN	Prof. sans chaire
M. MAILLET	Prof. Agrègé
C. BOUTON	Chargé de cours

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

Médecine du Travail

M. L. EFTHYMIOU	Prof. Agrègé

Médecine interne

D. KUNTZ	Prof. Agrègé
J. ROUFFY	Prof. Agrègé

Médecine légale

E. FOURNIER	Prof. de médecine légale et toxicologique

Neuro-chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrègé
A. REY	Prof. Agrègé

Neuro-Psychiatrie

B. PEPIN	Prof. sans chaire
A. GORCEIX	Prof. Agrègé

Ophtalmologie

M. FONTAINE	Prof. Agrègé

Orthopédie, Traumatologie,
Chirurgie plastique

P. BANZET	Prof. Agrègé
C. DUFOURMENTEL	Prof. Associé
J. WITWOET	Prof. Agrègé

Oto-rhino-laryngologie

P. PIALOUX	Prof. de clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
G. FREYSS	Prof. Agrègé

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

Pédiatrie

H. LESTRADET	Prof. sans chaire
D. LABRUNE	Prof. Agrègé
J.M. DESBOIS	Prof. Agrègé

Pharmacologie

P. LECHAT	Professeur

Physiologie

A. TEILLAC	Prof. sans chaire
J. P. MARTINEAUD	Prof. sans chaire
H. MAMO	Prof. Agrègé

Pneumo-Phtisiologie

L. ISRAEL	Prof. Agrègé

Psychiatrie infantile

M. DUGAS	Prof. Agrègé

Psychologie

L. MOOR	Chargé de cours

Radiologie

M. LAVAL-JEANTET	Prof. Agrègé
M. C. PLAINFOSSE	Prof. Agrègé
R. DJINDJIAN	Prof. Associé

Radio Isotopes

Y. MAJEAN	Prof. Agrègé

Rhumatologie

S. DE SEZE	Prof. de clinique Rhumatologique
A. RYCKWAERT	Prof. Agrègé
M. KAHN	Prof Agrègé
A. DRYLL	Prof. Agrègé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de clinique Thérapeutique
C. CAULIN	Prof. Agrègé
J.M. SEGRESTAA	Prof. Agrègé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de clinique toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrègé

Urologie

C. CHATELAIN	Prof. Agrègé

MEDECINS, CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT Jean - BENNET Jean - CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ-CURELY Jean-Paul - DUBOST Claude - HERRAULT André - LAVAYLE Jean-André - LANCE Marcel - LAROCHE Jean-François - MARIE René - MAY Jean-Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARRAUX Henri - VIGNAUD DUPUY de ST-FLORENT Georges.

DIRECTEURS D'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

MM. ACCARD Jean-Loup - ALBERTINI Frédéric - BARDIAUX Maurice - BENAD - BERTRAND Y. - BITOUN Georges - CALLEROT Louis - Mme CHAIGNEAU Hélène - CHALANSET René - CHAOUAT Yves - DELANOE Yves - DELTEIL Pierre - DESFOSSES Louis - DURAND Claude - ELBAZ Pierre - ELIACHAR Edouard - FERREZ Bernard - GANEM Jean - Mme GIACOMI NI Thérèse - M.M. GOUDAL GRUPPER Charles - HUGUET Jean - Claude - KALMANSON Daniel - LEFEVRE Lucien - DOGEAY R. - LIBESKING Marcel - MARTIN - DUPRAY Daniel - MARTINETTI J. - Mme MAY Véra - M.M. MAZZA R. - MIKOL François - NEHLIL Jacques - PARIENTE Philippe - PARIENTE Maurice - PASQUIER P - PIRET Jean-Marie - PLANE Jean-Louis - POUJOL Jean - RACIENE Yves - RENE Louis - Mme RENIE Odile - M.M. ROUCHON Claude - SCHWEICH Michel - SIGAL Simon - SUCHESTOW - SUCHET Adolphe - TINTHOIN Jean - François - VANTELON Jacques - de VERBIZIER J. - VERGNON H. - VIGUIE Roger - Mme XIMENES Geneviève.

A MA MERE

A MON MARI ET A MA FILLE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

avec toute mon affection.

A Monsieur le Professeur FOURNIER

Médecin des Hôpitaux
Professeur à la Faculté de Médecine
Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

qui m'a fait le grand honneur de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur Le Docteur LIBESKIND

Chef de Service à l'Hôpital de Gonesse,

qui m'a confié ce travail,

en témoignage de ma reconnaissance.

A mes Maîtres,

à la mémoire de Monsieur le Professeur WOLFROMM,

Monsieur Le Docteur Louis DESFOSSES,

Monsieur Le Professeur Agrégé RYCKEWAERT,

Monsieur Le Docteur Joseph MARTINETTI,

qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

- LES FIBROSES RETROPERITONEALES -

(à propos d'une observation de fibrose rétropéritonéale survenue au cours d'un traitement prolongé par le méthysergide)

- T A B L E D E S M A T I E R E S -

- INTRODUCTION ..... Page 10

- NOTRE OBSERVATION ..... Page 11

- HISTORIQUE ..... Page 15

- ANATOMO-PATHOLOGIE ..... Page 18

- CONSIDERATIONS CLINIQUES ..... Page 21

- AUTRES FIBROSES RETROPERITONEALES ..... Page 26

- AUTRES MANIFESTATIONS IMPUTEES AU METHYSERGIDE .... Page 29

- ETIOPATHOGENIE ..... Page 31

- EVOLUTION DU TRAITEMENT ..... Page 34

- CONCLUSION ..... Page 38

- BIBLIOGRAPHIE

- I N T R O D U C T I O N -

Le présent travail a été entrepris à partir de l'observation d'une malade présentant une fibrose rétropéritonéale dans l'anamnèse de laquelle a été notée la prise régulière de méthysergide. Ce traitement avait été institué pour des migraines très importantes et rebelles à tout autre thérapeutique. Il nous a été donné de suivre cette malade dans le service du Docteur LIBESKIND au centre hospitalier de Gonesse. Notre objectif est double : d'une part à la suite des observations identiques publiées depuis l'article princeps de GRAHAM en 1964, et d'autre part celles des fibroses rétropéritonéales idiopathiques retracer le tableau clinique, anatomique et évolutif de cette affection et tenter de discuter après d'autres auteurs les rapports éventuels existants entre la prise de médicament et la maladie que nous avons découverte chez notre malade.

La fibrose rétropéritonéale survenant après un traitement prolongé par le méthysergide revêt un aspect identique au syndrome idiopathique sauf en ce qui concerne l'évolution. En effet, la regression spontanée des signes après l'arrêt du traitement par le méthysergide survient dans la majorité des cas.

La relation de cause à effet ne peut être démontrée formellement entre la prise de méthysergide et l'apparition de la maladie étant donné la grande diffusion de la thérapeutique et le petit nombre de fibroses rétropéritonéales attribuées au médicament. Mais si l'on compare ce chiffre à la totalité des fibroses rétropéritonéales décrites, on est obligé d'envisager cette relation sans que toutefois l'accord soit fait quant au mécanisme possible.

Notre travail n'a pas pour but de trancher dans ce débat mais simplement après présentation de notre observation de rappeler les faits comparables rapportés dans la littérature et d'exposer les problèmes étiopathogéniques que ces observations ont soulevés.

- O B S E R V A T I O N -

Mme CHA... Rose, 49 ans, employée dans la confection, est hospitalisée le 10 juin 1971 au centre hospitalier de Gonesse pour des douleurs abdominales.

Les troubles ont débuté un mois auparavant :

- le 19 mai, brutalement après le repas de midi, la malade a une sensation de boule épigastrique avec nausées, sueurs, fièvre à 39 °.

- le 21 mai apparaissent des douleurs de l'hypocondre droit irradiant en hémi-ceinture dans le dos, diffusant à tout l'abdomen, sans vomissement, sans nausées, sans fièvre.

La malade très agitée est alors adressée dans une clinique où le diagnostic de colique néphrétique est posé. Traitée par antispasmodiques la douleur se calme mais réapparaît après un délai de quelques heures et cela pendant treize jours consécutifs. Il y aurait eu un épisode anurique de deux jours.

De ce séjour en milieu chirurgical nous n'avons pu recueillir que les données suivantes :

- les urines sont stériles avec une hématurie microscopique;
- une urographie intraveineuse a été pratiquée montrant qu'il n'y a pas de retard à l'opacification des cavités pyelo-calicielles, qu'il existe une discrète dilatation des cavités pyélo-calicielles à droite. L'uretère droit est rigide et dilaté ; les deux uretères sont attirés vers la ligne médiane, l'intensité du contraste radiologique est normale,
- l'uretéropyelographie rétrograde n'aurait fourni aucun renseignement supplémentaire.

Mme CHA... sort de clinique le 6 juin, le diagnostic de colique néphrétique reste posé, un traitement antispasmodique lui est prescrit.

En dépit de ce traitement, les douleurs persistent et le 10 juin, c'est-à-dire 41 jours après l'apparition des premiers signes la malade est hospitalisée au centre hospitalier de Gonesse.

Interrogée, la malade nous apprend qu'elle souffre de migraine (côté gauche) depuis 19 années. Traitée d'abord par Gynergène®, Bellergal® la malade ne peut travailler, ces médicaments restant sans effets suffisants. C'est alors qu'en 1964 le Désernil® lui est prescrit à raison de trois comprimés par jour (6,6 mg). Ce traitement est arrêté dès son entrée à l'hôpital.

Dans les autres antécédents on note :

- quelques épisodes de cystite depuis 12 ans,
- une constipation ancienne traitée encore actuellement par Pursennide,
- des douleurs du rachis lombaire depuis 2 ans,
- et depuis 10 mois des douleurs lombaires, bilatérales, irradiant en avant et en bas vers l'aine ; survenant à la marche ces douleurs obligent la malade à s'arrêter,
- une anorexie depuis quelques mois, mais sans amaigrissement, ni fièvre.

A l'entrée l'examen est pauvre : la palpation réveille une douleur lombaire et de la fosse iliaque droite, les conjonctives sont un peu décolorées, l'auscultation cardiaque est normale, la tension artérielle est à 13/7, les pouls périphériques sont perçus, le reste de l'examen est normal.

Les examens complémentaires permettent de constater :

- une anémie : 4 millions de globules rouges, 11 g d'hémoglobine,
- une vitesse de sédimentation très accélérée (93 à la première heure) 93/126.
- un taux de globules blancs à 6600 dont 72 % de polynucléaires neutrophiles, 2 % déosinophile, 0 % de basophile, 26 % de lymphocytes.

- les urines sont stériles, sans protéinurie, sans hématurie, la leucocyturie atteint 32000 par minute,
- à l'electrophorèse le taux des protides est de 75 grammes répartis de la manière suivante : Albumine 36g

α_1	globuline	4,6 g
α_2	"	11,3 g
β_1	"	5,2 g
β_2	"	3,8 g
γ	"	13,4 g

(relevons une nette augmentation des α_2 globulines).

- le dosage des immunoglobulines (méthode de MANCINI) fournit les résultats suivants :

Ig A	:	150 mg/100 ml
Ig M	:	180 mg/100 ml
Ig G	:	1200 mg/100 ml
β_1 A	:	190 mg/100 ml

Ces chiffres sont sensiblement normaux.

- l'uricémie à 90 mg/l à l'entrée passe rapidement à 48 mg/l,
- l'urée sanguine est à 0,28 g/l.

L'urographie intraveineuse pratiquée le 15 juin 1971 au centre hospitalier de Gonesse confirme et précise les anomalies déjà relevées sur les examens précédents.

Il existe :
- une attraction médiane des uretères,
- un retard d'opacification des cavités pyelocalicielles,
- une diminution de l'intensité du contraste radiologique,
- une dilatation modérée des cavités pyelocalicielles et des uretères lombaires,
- les uretères sont mal vus dans la partie pelvienne.

Devant ces anomalies qui évoquent au premier chef celles rencontrées dans les fibroses rétropéritonéales, une cavographie est pratiquée (le 15 juillet) ; elle confirme les signes d'atteinte rétropéritonéale : la veine cave est rétrécie dans la région où les uretères ne sont pas opacifiés ; au niveau des reins : la secrétion et la tonicité sont redevenus meilleurs notamment à gauche, on retrouve toujours une déformation uretérale.

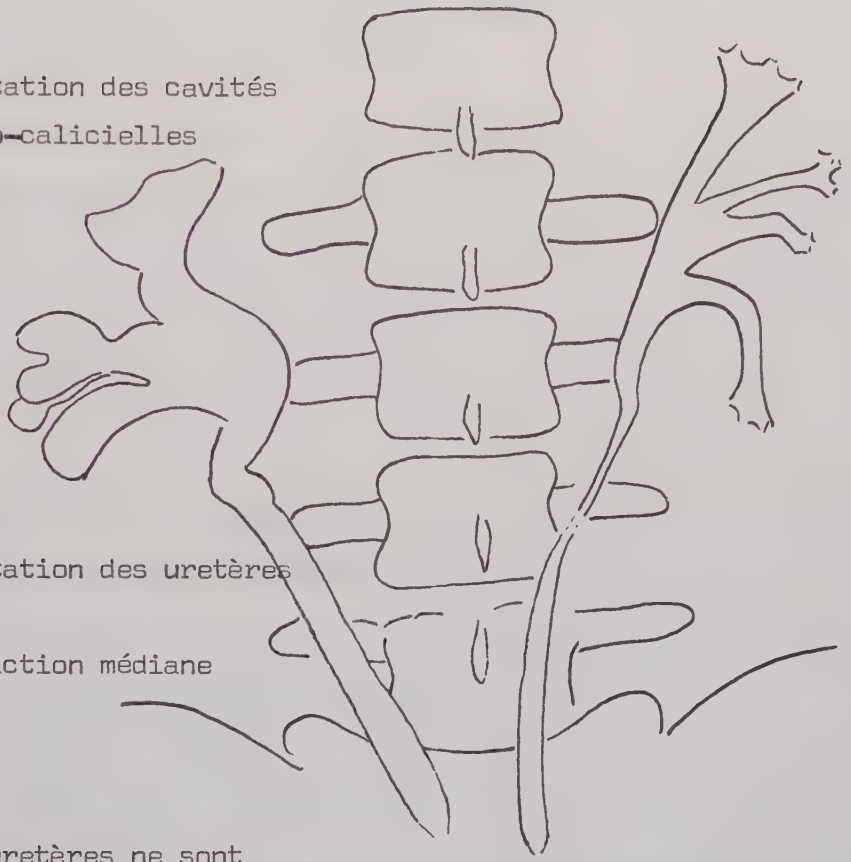
Le diagnostic de fibrose rétropéritonéale soupçonné sur la symptômatologie chinique, la prise de Désernil® pendant 7 ans, l'augmentation importante de la vitesse de sédimentation, est rendu très probable par les résultats des examens radiologiques. Il n'a pu être confirmé par l'étude anatomique.

Après l'arrêt du traitement par le méthysergide, les douleurs lombaires disparaissent, l'état de la malade s'améliore, l'urée sanguine reste stable. La malade sort le 31 août 1971 avec une prescription à visée-antimigraineuse de 30 gouttes de dihydroergotamine trois fois par jour.

Par la suite la malade est suivie régulièrement par des urographies intraveineuses répétées :

- ainsi en octobre 1971 : la sécrétion rénale bilatérale est normale, il persiste une stase rénale sans dilatation des cavités excrétrices,
- en juin 1972 et en juin 1973 : aucune douleur lombaire n'est réapparue. La morphologie rénale est normale, on retrouve toujours l'aspect para-médian des uretères,
- le 14 mai 1975, soit 4 ans après le début de la maladie, l'évolution reste favorable ; seuls, l'attraction médiane des uretères et une légère augmentation de la vitesse de sédimentation persistent (chiffre à 20/50 contre 93/126 auparavant).

dilatation des cavités
pyélo-calicielles



dilatation des uretères
et
attraction médiane

les uretères ne sont
pas vus

Urographie intraveineuse du 24 mai 1971

HISTORIQUE

C'est en 1905 que Joachim ALBARRAN rapporte deux observations d'obstruction urinaire par péri-uretérite qu'il traite avec succès par libération externe de l'uretère.

- EN 1937 : PERARD et ORSONI présentent à l'occasion du 37 e Congrés Français d'urologie un cas d'anurie par uretérite oblitérante bilatérale.

- EN 1948 : ORMOND individualise la maladie en décrivant deux cas d'obstruction uretérale due à une compression par un processus inflammatoire rétropéritonéal d'etiologie inconnue.

- EN 1956 : RAPER découvre que le processus fibreux n'est pas obligatoirement limité auxuretères et propose le terme de fibrose rétropéritonéale idiopathique pour remplacer celui de périuretérite.

- De nombreux autres cas sont publiés : dont en France les travaux de
  HAMBURGER et DUCROT en 1957
  CIBERT en 1956
  COUVELAIRE et AUVERT en 1962

- A partir de 1960, de nombreux cas de formes atypiques sont décrits
  - avec englobement des vaisseaux médians,
  - avec englobement du tube digestif,
  - et même l'extension vers le médiastin
  (CAMERON 1961, COMINGS 1967)

donnant lieu au terme de fibroscléroses multifocales.

- EN 1964 : GRAHAM rapporte un syndrome similaire de fibrose rétropéritonéale chez deux de ses 500 malades traités par le méthysergide.

- Par la suite d'autres cas sont publiés par UTZ en 1965, WEISS et HINMAN en 1966.

- EN 1966 : GRAHAM recense 27 cas de fibroses rétropéritonéales chez des malades soumis au traitement par le méthysergide.

- EN 1970 : RICHET et MEYRIER, dans un livre :"Liposclérose rétropéritonéale et thrombose des veines rénales", ont analysé 250 cas de fibroses rétropéritonéales dont 32 après traitement prolongé par le méthysergide.

- Actuellement, environ 400 cas sont mentionnés, dont 67 coïncidant avec la prise de méthysergide.

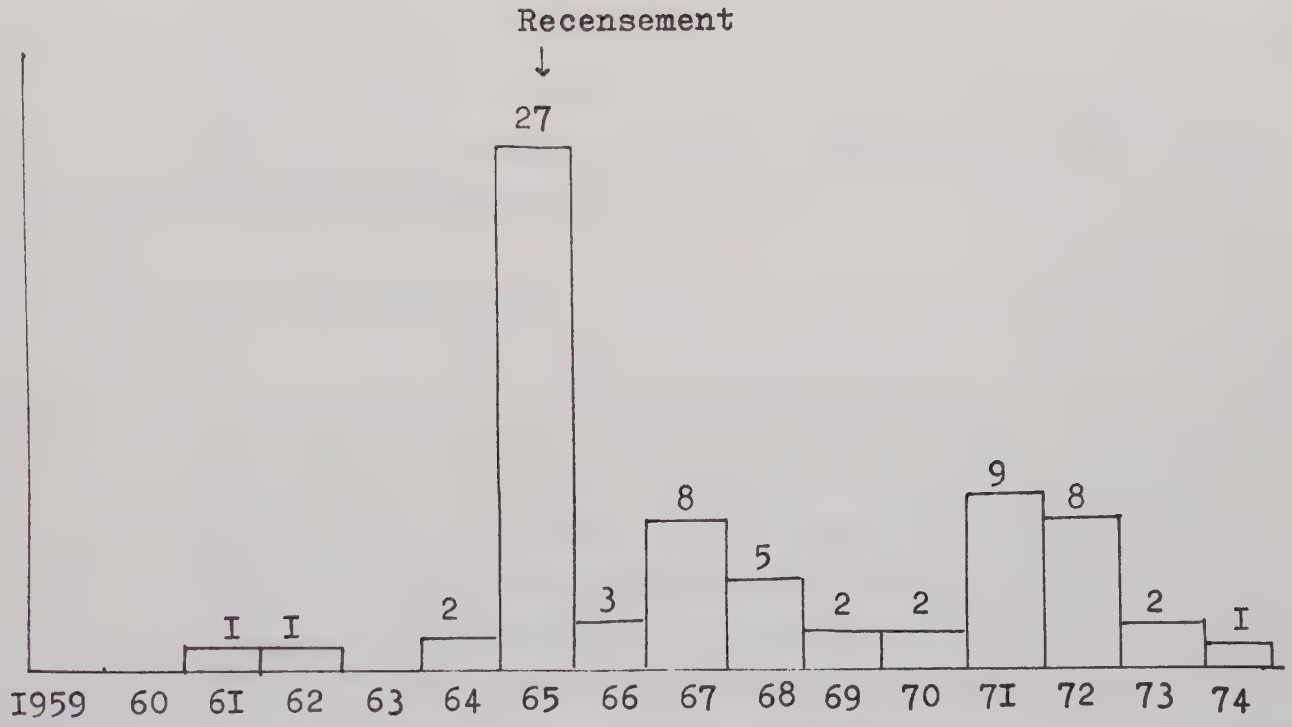
En 1965 GRAHAM rapportait 27 cas de fibrose rétropéritonéale après traitement prolongé par le Méthysergide; depuis nous en avons colligé 39 cas auxquels nous ajoutons notre observation. Notre étude portera sur ces 67 cas.

Nous mettons à part :

- l'observation de SCHWARTZ et DUNEA dans laquelle le malade, soumis au traitement par le méthysergide pendant 5 ans, avait présenté une hypertension artérielle secondaire à un rétrécissement de l'artère rénale par sclérose artérielle et qui 6 mois après l'arrêt du traitement et une première intervention a développé des signes de fibrose rétropéritonéale, confirmée par l'aspect macroscopique lors d'une seconde intervention.

- et l'observation rapportée par HOULES dans sa thèse, d'un homme de 49 ans, traité par Désernil® pendant 4 ans puis par dimétatiazine (migristène®) pendant 4 ans, qui a développé une fibrose rétropéritonéale avec compression de la veine cave inférieure et du colon gauche.

Dans ces deux observations le diagnostic de fibrose rétropéritonéale n'a été fait que respectivement 6 mois et 4 ans après l'arrêt du Méthysergide.



Nombre de cas de fibrose retroperitoneale survenue au cours d'un traitement prolonge par le METHYSERGIDE depuis I959.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'aspect anatomo-pathologique des fibroses rétropéritonéales après traitement prolongé par le methysergide est identique à celui des fibres idiopathiques. Il n'a pas été vérifié dans tous les cas rapportés, puisque l'arrêt du médicament permet le plus souvent la régression spontanée des symptômes. Le diagnostic n'a donc été vérifié que dans 33 cas, c'est-à-dire une fois sur deux.

L'ASPECT MACROSCOPIQUE

Dans la forme typique, telle que l'a décrite ORMOND, il s'agit d'une plaque fibreuse de 2 à 6 cm d'épaisseur, siégeant dans le tissu rétropéritonéal , devant le promontoire, s'étendant latéralement aux uretères soit des deux côtés, soit d'un seul, entourant les uretères pour s'arrêter de façon très nette en dehors d'eux, mais sans qu'il existe de capsule limitante. Cette plaque fibreuse est limitée en haut par le pôle inférieur du rein et en bas par le détroit supérieur.

A côté de cette forme classique il a été décrit de nombreuses formes où la fibrose dépasse ces limites anatomiques :

- atteint le pédicule rénal (SCHWARTZ - DUNEA, CONLEY)
- s'étend en avant et comprime le duodénum, les dernières anses grêles, le sigmoïde (KERMORGANT, GELFORD) les vaisseaux mésentériques (CRUMMY).
- forme à extension pelvienne et formes pelviennes pures (GRIFFIN). et même
- forme à extension intra-thoracique (aucune n'a été signalée dans la série imputée au methysergide).

La fibrose à l'intérieur de l'espace rétropéritonéal peut être localisée et ne frappe qu'une partie de cet espace, par exemple limitée à la région pré-vertébrale, enserrant les gros vaisseaux, ou à l'opposé intéressant le trajet de l'uretère seulement, séparée par un espace indemne (RICHET et MEYRIER).

Le plus souvent la fibrose comprime les vaisseaux, en particulier,

- l'aorte au niveau de sa bifurcation, ou les deux artères iliaques, responsable des signes d'ischemie.

- la veine cave inférieure, les veines iliaques, expliquant les oedemes des membres inférieurs, les thrombophlébites. Ces compressions n'ont pas toujours de retentissement clinique car le retour veineux est assuré par un réseau de suppléance.

ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES ORGANES ENGLOBES

Le tissu scléreux adhère intimement à la paroi artérielle avec lequel il fait corps. Il n'y a pas de plan de clivage anatomiquement identifiable.

"L'aspect histologique tel que le décrivent AUVERT et XERRI ressemble d'abord à un processus cicatriciel qui au contact des vaisseaux se continue sans transition avec l'adventice.

- la graisse rétropéritonéale qui a valu à la maladie une de ses appellations (liposclérose) participe très peu au développement lésionnel,
- les ganglions lymphatiques ont le plus souvent disparu sans laisser de trace,
- les nerfs sont englobés, mais ni infiltrés, ni altérés,
- les artérioles dont le diamètre dépasse 10 microns, présentent parfois des lésions d'endartérite".

- Quant à l'uretère, le plus souvent il existe un plan de clivage, la fibrose enserre les uretères sans les léser. En fait ce n'est pas toujours vrai puisqu'il est parfois nécessaire de pratiquer une resection de la zone englobée suivie d'une uretéroraphie ou d'une uretéroplastie (SEYMOUR) ; mais dans ce cas on peut évoquer une fibrose rétropéritonéale secondaire à une extravasation d'urine dans le parenchyme rénal ou dans les tissus périurétéraux comme l'ont décrit OHLSEN, LANDES.

- Dans le cas de compressions digestives, la fibrose refoule l'organe mais il n'y a pas d'envahissement dans l'organe lui-même.

D'autres phénomènes de sclérose tissulaire en différents points de l'organisme ont été rapportés associés aux fibroses rétropéritonéales.

Ce sont tout d'abord des atteintes valvulaires, avec cliniquement des souffles cardiaques. Ils ont été mentionnés 13 fois dans notre étude.

L'atteinte des coronaires est responsable de crise d'angine de poitrine et d'infarctus du myocarde (GRAHAM).

L'atteinte pleuro-pulmonaire a été rapportée dans quelques observations.

L'HISTOLOGIE

Il s'agit d'une sclérose hyperplasique, inflammatoire caractérisée par la présence de faisceaux collagènes, nombreux et très denses, et d'infiltrats cellulaires.

- la substance collagène est constituée de gros trousseaux fibreux qui ont les affinités du collagène nature, trousseaux qui au contact des gros vaisseaux et des uretères prennent une orientation parallèle à la paroi de ce dernier.
- les fibroblastes sont disposés également en strates, ils contiennent un gros nucléole ; au fort grossissement ce nucléole émet des fibres et de nombreux prolongements parallèles donnant l'aspect en "dent de peigne".
- des infiltrats cellulaires inflammatoires sont de formule bigarée ; souvent centrés autour des artérioles, ils se composent de lymplocytes, plasmocytes, histiocytes, éosinophiles.

CONSIDERATIONS CLINIQUES

Les fibroses rétropéritonéales après traitement prolongé par le méthysergide touche deux fois plus les femmes que les hommes (40 femmes, 20 hommes), alors que pour les fibroses idiopathiques, l'homme est deux fois plus atteint que la femme (DUCROT). Ceci est dû à la plus grande fréquence des migraines chez la femme . L'âge varie de 32 à 75 ans avec un maximum entre 50 et 60 ans. Le diagnostic est fait entre 5 mois et 10 ans après le début du traitement.

Les circonstances de découverte sont variables

. Le plus souvent ce sont des douleurs qui amènent les malades à consulter; Ce sont des douleurs lombo-abdominales soit sourdes, soit violentes, à type de crampe, uni ou bilatérale, irradiant parfois vers les organes génitaux externes évoquant alors une colique néphrétique, ou diffuse à tout l'abdomen. Ces douleurs restent assez longtemps isolées, témoin précoce du processus évolutif. Plus rarement ce sont des douleurs épigastriques ou périombilicales, rythmées par les repas.

Ces phénomènes douloureux sont mentionnés dans la moitié des cas. Ils seraient liés à l'englobement des fibres nerveuses dans la gangue rétropéritonéale.

. Le deuxième signe qui permet le disgnostic de fibrose rétropéritonéale est la présence d'œdèmes, signe fréquent, signalé dans un tiers des cas.

Tantôt les œdèmes sont douloureux, atteignant un ou les deux membres inférieurs, mais alors d'une façon asymétrique. Ils peuvent être localisés aux pieds, aux chevilles ou au contraire remonter jusqu'à l'ombilic (GRIFFIN), s'accompagnant alors d'une prise de poids considérable. KERMORGANT a mentionné leur association à une éruption purpurique. Ils sont évocateurs d'une compression veineuse.

Tantôt ils sont bilatéraux, symétriques, associés à une

hypertension artérielle, à une oligo-anurie, à une azotémie élevée, témoin d'une atteinte rénale.

. Le troisième signe révélateur est la claudication intermittente, signalée dans 9 cas. Il s'y associe parfois une abolition des pouls périphériques des membres inférieurs, un souffle systolique abdominal sur le trajet de l'aorte ou dans les fosses iliaques. Enfin on a pu décrire des paresthésies des membres inférieurs (ROUTIER) et même un syndrome de Leriche (GRAHAM).

Les douleurs lombo-abdominales, les œdèmes des membres inférieurs, la claudication intermittente sont les principaux signes qui associés ou isolés permettent d'évoquer le disgnostic.

A ces signes majeurs peuvent s'associer d'une façon variable :

- des signes digestifs :
  - constipation ou épisode occlusif passager (SCHWARTZ-DUNEA)
  - parfois une diarrhée (KERBEL) ou l'alternance des deux (KERMORGANT)
  - des nausées, des vomissements.

- des signes généraux faits de paleur, d'asthénie, d'amaigrissement et parfois de fièvre,

- mais surtout des signes urinaires et génitaux dont les principaux sont :
  - des épisodes oligo-anuriques ou anurie à éclipse (4 cas sur 40),
  - des infections urinaires,
  - une dysurie, une pollakiurie ou une polyuro-polydypsie réalisant parfois un véritable tableau de diabète néphrogénique,
  - des douleurs testiculaires, une hydrocèle.

. Enfin la fibrose rétropéritonéale peut être découverte lors d'une urographie intraveineuse systématique pratiquée au cours de tout traitement prolongé par le méthysergide. ELKIND et FRIEDMAN sur 114 malades traités par le méthysergide ont découvert 3 fibroses rétropéritonéales sans symptomatologie clinique. Cet examen paraît indispensable dans la surveillance de tout malade soumis à ce traitement prolongé par le méthysergide.

En effet contrastant avec la richesse de la symptomatologie, l'examen clinique est pauvre. Le plus souvent on ne retrouve qu'une sensibilité lombaire ou abdominale, rarement un gros rein palpable, une masse pelvienne ou abdominale accessible aux touchers. Des souffles cardiaques ou abdominaux seront recherchés systématiquement afin d'apprécier l'atteinte cardio-vasculaire éventuelle de la maladie. On a signalé ces phénomènes dans 13 cas.

Devant cette pauvreté de la symptomatologie, le diagnostic ne pourra être étayé que par les examens complémentaires essentiellement radiologiques.

Les examens de laboratoires apportent trois ordres de renseignements :

- les premiers intéressent l'état rénal :

  . contrastant avec des signes de compression importante les fonctions rénales ne sont pas toujours perturbées : l'azotémie n'est qu'inconstamment élevée, la cléarence de la créatinine est parfois perturbée.

  . les urines sont stériles, sans protéinurie, mais dans certains cas on peut retrouver une hématurie (microscopique dans notre observation).

- la biologie met aussi en évidence la fréquence des anémies (1/3 des cas). Il faut noter deux anémies hémolytiques à test de coombs positif, ayant disparu à l'arrêt du traitement et faisant évoquer un processus immunitaire dans la génèse de ces fibroses comme nous le reverrons.

- enfin ces examens affirment le syndrome inflammatoire : la vitesse de sédimentation est très accélérée (100 à la 1e heure), une hypo-albuminurie avec une augmentation des α_2 et γ globulines a été quelques fois rapportée. Rappelons que dans notre observation le taux des α_2 globulines était à 11,3 g et que la vitesse de sédimentation initialement à 93/125 est encore accélérée à 20/50 4 ans après l'arrêt du traitement.

Compte tenu de ces données les examens radiologiques sont nécessaires au diagnostic.

- sur le cliché d'abdomen sans préparation on note habituellement une disparition de la ligne bordante des psoas.

- mais ce sont surtout les images de l'urographie intraveineuse qui sont caractéristiques, elles montrent :

. une déviation des uretères vers la ligne médiane, c'est un signe très souvent décrit. ELKIND ne considère pas cet état comme un critère formel de fibrose rétropéritonéale mais comme un aspect anatomique possible de l'uretère.

. le rétrécissement des uretères avec stase et dilatation en amont et l'hydronéphrose sont les signes les plus classiques des fibroses rétropéritonéales. Ils ont été signalés dans 25 cas sur 27 dans l'étude de GRAHAM, et dans 23 cas sur 40 observations que nous avons colligées, soit environ dans deux tiers des cas.

. lorsque l'atteinte est bilatérale, les images sont souvent asymétriques avec d'un côté un rein muet et de l'autre une hydronéphrose.

. dans certains cas il existe une diminution de l'intensité du contraste radiologique.

- cependant l'urographie intraveineuse n'est pas toujours possible à pratiquer. Lorsqu'un rein est muet, l'atteinte fonctionnelle rénale trop importante ou pour préciser les signes d'obstruction, on a alors recours à l'urétéropyélographie rétrograde. Cet examen montre qu'au dessus de la partie pelvienne de l'uretère qui semble normal, il existe au niveau du trajet lombaire des zones rétrécies, régulières, attirées vers la ligne médiane.

- une cavographie est parfois pratiquée (comme dans notre observation) pour préciser la nature de l'obstruction. Au début elle montre un rétrécissement régulier du vaisseau, ultérieurement lorsque la fibrose est importante, l'obstruction s'accompagne d'une circulation collatérale.

- l'artériographie, peu utilisée auparavant, est faite surtout dans les cas révélés par des signes de compression artérielle. L'obstruction siège habituellement à la bifurcation aortique et sur les deux iliaques :

"Absence d'opacification de l'aorte terminale et de l'iliaque

droit avec reflux en amont dans les artères viscérales" (ROUTIER).

"Sur les deux iliaques primitives images qui ne sont pas celles de l'athérome habituel, strictions transversales étroites, étagées sur un vaisseau qui par ailleurs paraît normal" (POISOT).

- quant à la lymphographie, très peu pratiquée, son intérêt serait d'éliminer une compression dorigine ganglionnaire.

- l'examen radiologique du tractus digestif est utile dans certains cas pour éliminer une autre cause organique intrinsèque et dépister un éventuel englobement par le processus fibreux.

Au terme de ce bilan on a, dans la plupart des cas, recueilli suffisamment d'arguments pour poser le diagnostic. Néanmoins, dans certains cas, seule l'exploration chirurgicale, justifiée par l'importance des manifestations compressives, permet d'affirmer la fibrose rétropéritonéale par l'aspect macroscopique et surtout microscopique grâce à de multiples biopsies en différentes zones des lésions.

- LES AUTRES FIBROSES RETROPERITONEALES -

Certains auteurs ont fait des tentatives de classification des fibroses rétropéritonéales. THOMAS et CHILSHOLN classent les fibroses rétropéritonéales en trois groupes : idiopathique, non maligne et maligne.

Ces trois groupes ont un tableau clinique assez identique, les fibroses malignes ne se distinguent des deux autres groupes que par l'aspect histologique.

En fait il est difficile de faire une distinction vraie entre fibroses rétropéritonéales idiopathiques et fibroses non malignes. Cette classification ne repose que sur des éléments hypothétiques.

A l'origine de certaines fibroses on a pu découvrir une cause déclenchante locale.

- Il en est ainsi pour les fibroses survenant après un hématome rétropéritonéal qu'il soit,

  . post traumatique (GOTZEN, ANSELEM, OPPENHEIMER),
  . post opératoire (HOUSTON),
  . favorisé par des troubles de la crasse sanguine (POPHAM).

- ou pour les fibroses accompagnant des lésions des vaisseaux rétropéritonéaux : anévrysme de l'aorte abdominale (WEBB, CHARNOCK) ou encore pour les fibroses accompagnant une panniculite mésentérique (LEGER, POLLETTI, COPPRIDGE).

- Il a été décrit des fibroses secondaires à des injections sclérosantes locales (HARROW, BISCHOFF), à des extravasations d'urines dans le parenchyme rénal (OHLSEN) et les tissus périuretéraux (LANDES).

- Il pourrait s'agir aussi d'un foyer infectieux causal : digestif, génital, urinaire ou même à distance.

Pour d'autres la fibrose rétropéritonéale pourrait être la conséquence d'une maladie générale. En effet, de nombreux cas d'affections systémiques associées à une fibroses rétropéritonéale ont été rapportés. Parmi ces maladies on peut citer :

- le lupus érythémateux associé à un syndrome de RAYNAUD (QUE),
- une panvascularite de WEGENER (HOFFMAN),
- un purpura rhumatoïde (DEROT),
- une amylose (PUGH),
- une maladie de WEBER-CHRISTIAN (COPPRIDGE),
- une artérite de TAKAYASHU (HARDMEIER),
- des vascularites (REIBORD).

Ces associations sont difficiles à interpréter mais posent l'important problème de l'intégration éventuelle du processus local dans un cadre plus général.

Les fibroses malignes réalisent, sur le plan clinique, un tableau assez comparable aux fibroses précédentes. D'après une étude faite par THOMAS et CHILSHOLM sur 19 cas, il n'y aurait pas de type de tumeur prédisposant en particulier au développement des fibroses rétropéritonéales. L'urographie intraveineuse et l'uretéro-pyelographie rétrograde restent les examens essentiels. La laparotomie est souvent nécessaire dans un but diagnostique, permettant de multiples biopsies. L'aspect macroscopique est identique à celui des autres fibroses rétropéritonéales; seul l'aspect microscopique permet de voir dans un tissu collogène dense, infiltré de cellules inflammatoires, des îlots de cellules tumorales.

Enfin, les fibroses rétropéritonéales pourraient être dues à une cause iatrogène. Le traitement par le méthysergide a été incriminé, c'est le sujet de notre étude ; mais ce n'est pas le seul médicament accusé. WEBB et EDWARDS en 1967, dans une analyse de 14 cas ont retrouvé chez leurs malades la prise prolongée de barbituriques, d'antihistaminiques, d'antibiotiques. BAERT rapporte un cas de fibrose chez un malade ayant pris de l'acetazolamide (Diamox®) pendans 2 ans, qui a regressé

à l'arrêt du traitement. D'après GRAHAM, le tartrate d'ergotamine et la dihydroergotamine seraient aussi responsables de la prise du processus fibreux apparu précédemment sous méthysergide. Rappelons que chez notre malade l'importance des phénomènes migraineux nous a conduit à un traitement encore ininterrompu de dihydroergotamine sans que les signes cliniques et radiologiques ne réapparaissent.

En dernier lieu nous rappelons que la fibrose rétropéritonéale peut être le résultat d'une radiothérapie sur la région rétropéritonéale (BIANCHI 1969).

Les fibroses rétropéritonéales idiopathiques restent les plus nombreuses. De multiples hypothèses ont été formulées pour tenter d'expliquer leur survenue. Les antécédents digestifs semblent jouer un rôle important comme l'indique l'étude de CHARTON sur 270 cas mondiaux de fibrose rétropéritonéale qui retrouve 54 fois des antécédents digestifs. Ils sont retrouvés dans 38 observations sur les 220 colligées par RICHET et MEYRIER.

- AUTRES MANIFESTATIONS IMPUTEES AU METHYSERGIDE -

Mises à part les fibroses rétropéritonéales, d'autres manifestations ont été successivement décrites au cours du traitement par le Méthysergide, en particulier des manifestations cardio-vasculaires et pleuro-pulmonaires.

Parmi les atteintes cardiaques, celles des orifices mitraux et aortiques ont plusieurs fois été mentionnées. L'atteinte tricuspidienne ne l'a été qu'une fois (BARILLON). Dans l'étude de GRAHAM portant sur 27 malades, 6 présentaient des souffles cardiaques apparus après le début du traitement, nous en avons relevé 7 cas sur 39 dans la littérature. Mais les atteintes cardiaques peuvent êtres isolées, ainsi que le rapporte le Docteur PERRY MAC NEAL de PHILADELPHIE " qui a observé des bruits mitraux systoliques chez neuf sujets et des bruits aortiques diastoliques chez quatre autres. Les bruits aortiques ont disparu un an après l'arrêt du Méthysergide, mais les bruits mitraux ont persisté. Deux des patients qui présentaient une grave régurgitation aortique durant le traitement au Méthysergide ont été opérés à cœur ouvert. Nous avons observé un épaississement fibrotique de la racine aortique et des valvules aortiques et mitrales, sans signe d'inflammation rhumatismale". (GRAHAM)

L'atteinte des coronaires donnant des crises d'angor ou même un infarctus du myocarde a été mentionnée par GRAHAM, MILES, HUGDSON.

D'autres atteintes vasculaires ont été signalées :

- des cas "d'angor abdominal" et d'infarctus mésentérique (REGAN, GRUMMY, KATZ, BUENGER),
- des sténoses des artères des bras et des jambes : (BOLLINGER et PRETTER)
  - 1 cas chez une malade traitée par le Désernil®,
  - 4 cas chez des malades soumis au traitement par le tartrate d'Egotamine.

L'atteinte pleuro-pulmonaire a été citée par GRAHAM, associée à une fibrose rétropéritonéale. Certains ont décrit une atteinte isolée (HINDLE, JENSEN, DUNN). Elle est découverte sur l'apparition d'une dyspnée, de lourdeur et de douleurs dans la poitrine, de frottements pleuraux avec effusion et radiologiquement un épaississement souvent bilatéral des angles costo-phréniques. Ces signes régressent avec l'arrêt de la thérapeutique.

Comme nous l'avons déjà mentionné, deux cas d'anémie hémolytique à test de coombs positif, ont été signalés (SLUGG, KUNKEL VI). Elles régressent, elles aussi à l'arrêt du traitement.

Enfin, ROCHOUCHOT a décrit chez une femme de 71 ans, traitée par le Désernil® depuis 5 ans, un lupus érythémateux sub-aigu. Cette malade présentait une éruption cutanée intense du visage, des oreilles, des avant-bras, du dos des mains, des doigts, qui a disparu à l'arrêt de la thérapeutique. Lors de la réintroduction les manifestations cutanées sont réapparues.

Ces manifestations ont toutes un point commun, elles sont régressives à l'arrêt du Méthysergide.

ETIOPATHOGENIE

Le méthysergide est un puissant antagoniste de la sérotonine, très largement utilisé dans le traitement de fond de la maladie migraineuse.

Nous étudierons successivement le rôle du méthysergide dans les fibroses rétropéritonéales puis nous exposerons les hypothèses émises quant à son mode d'action.

Le rôle du méthysergide dans l'apparition des fibroses rétropéritonéales est très discuté. Cependant on peut considérer ces quelques données :

- la fréquence des fibroses rétropéritonéales est faible puisque 400 cas seulement ont été décrits. Celle des fibroses rétropéritonéales après traitement par le méthysergide varie selon les auteurs : 1 % pour GRAHAM, dans 3 cas sur 114 pour ELKIND.

- les signes cliniques régressent, l'urographie intraveineuse se normalise dans la majorité des cas de fibrose rétropéritonéale après arrêt du traitement par le méthysergide. Ces mêmes signes réapparaissent si le médicament est prescrit à nouveau.

- aucune cause évoquée habituellement dans la genèse des fibroses rétropéritonéales n'est mentionnée dans ces observations. A noter cependant un point commun : le terrain migraineux - BIANCHINE a porté son étude sur cette observation et a conclu que les fibroses rétropéritonéales n'étaient pas plus fréquentes chez les migraineux que dans le reste de la population.

- la maladie apparaît après l'absorption d'une dose variable et dans un délai de 5 mois à 10 ans.

De nombreuses hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer la physiopathologie de la maladie.

1°) La fibrose serait la conséquence du pouvoir vasoconstricteur du médicament, provoquant une exsudation plasmatique et un processus évolutif, inflammatoire, chronique (GRAHAM).

2°) La deuxième hypothèse repose sur la possibilité d'un mécanisme allergique ; le méthysergide jouant le rôle d'haptène provoquerait une angeïte d'hypersensibilité. Contre cette hypothèse s'élèvent les résultats de l'étude faite par TOLEDANO sur 60 rats : l'injection locale ou intramusculaire du méthysergide ne conduit pas à la formation d'une fibrose rétropéritonéale. En faveur de cette hypothèse nous avons relevé dans les observations deux cas d'anémie hémolytique à coombs positifs qui disparaît à l'arrêt du médicament.

3°) Dans la troisième hypothèse le méthysergide agirait comme un inhibiteur compétitif de la sérotonine, le taux de sérotonine pourrait alors augmenter et la sérotonine se fixerait sur d'autres récepteurs de l'organisme (GRAHAM).

Certains auteurs ont observé une analogie entre diverses fibroses et celles survenant lors des tumeurs carcinoïdes secrétant la sérotonine (rétropéritoine, orifice aortique, poumons, paroi artérielle).

Sur 67 cas nous avons relevé 13 observations avec une atteinte cardiaque.

4°) La dernière hypothèse repose sur la possibilité d'un processus auto-immun. En effet, certains auteurs auraient découvert des anticorps anti-fibrelisse dans 4 cas où les lésions prédominaient autour des uretères. Nous rappelons encore que nous avons relevé deux anémies hémolytiques à test de coombs positif ayant régressé à l'arrêt du médicament.

De ces nombreuses hypothèses aucune n'obtient de confirmation. Etant donné les lésions anatomiques : "processus fibreux qui au contact des vaisseaux se continue sans transition avec l'adventice", on peut

envisager un point de départ vasculaire aux lésions fibreuses. En effet, on a signalé une constriction vasculaire dans différents territoires artériels (mésentère, bras, jambe) lors du traitement par le méthysergide.

La connaissance de ces faits n'est pas suffisante pour supprimer la prescription de méthysergide. Elle impose cependant impérativement certaines règles d'utilisation:

1 - Réserver la thérapeutique aux formes sévères de la maladie migraineuse ;

2 - Surveiller régulièrement les malades par la clinique, la biologie et surtout la radiologie ;

3 - Envisager une interruption systématique du traitement d'une durée de 1 mois au moins deux fois par an. C'est là une notion très importante qui n'est pas toujours facilement admise par les malades dans la mesure où l'arrêt du méthysergide s'accompagne fréquemment d'une recrudescence des phénomènes migraineux.

-L'EVOLUTION ET LE TRAITEMENT-

Comme nous l'avons mentionné précédemment la différence entre les fibroses rétropéritonéales idiopathiques et les fibroses après traitement prolongé par le méthysergide concerne l'évolution. Nous envisagerons successivement l'évolution des fibroses rétropéritonéales idiopathiques et celle des fibroses après traitement par le méthysergide afin de les comparer.

L'évolution spontanée des fibroses rétropéritonéales idiopathiques se fait vers la mort par insuffisance rénale, de rares cas de régression spontanée ont été signalés.

Le traitement par les corticoïdes semble donner de bons résultats, au moins à court terme.

Le traitement chirurgical s'impose souvent, permettant la récupération fonctionnelle de l'état rénal, mais parfois incomplète ; quelquefois, une réintervention est nécessaire pour une néphrectomie, dans d'autres cas c'est une insuffisance rénale plus ou moins sévère qui s'installe. L'évolution et le pronostic sont liés au processus fibreux lui-même.

Dans une étude faite par CHARTON en 1968, sur 87 cas de forme unilatérale, 30 réinterventions ont été nécessaires :

- 25 dues à la bilatéralisation des lésions dans un délai de 2 mois à 4 ans ;
- 5 pour récidives précoces.

Pour ces malades suivis pendant un délai supérieur à 6 mois, il a donné :

- 66 % de guérison stable,
- 9 % de malades conservant une insuffisance rénale,
- 9 % de décès.

Sur 119 cas de formes bilatérales, le potentiel évolutif est moindre puisqu'il n'y a que 2,6 % de récidive mais le pronostic fonctionnel est plus sévère. Parmi ces malades suivis pendant plus de 6 mois on a observé :

- 52 % de guérison stable,
- 30 % d'insuffisance rénale,
- 17,5 % de décès post opératoire.

Le pronostic apparaît plus sévère dans les formes bilatérales d'emblée, néanmoins en cas d'atteinte unilatérale le processus évolutif semble continuer même après le traitement.

A l'opposé, en ce qui concerne les fibroses rétropéritonéales découvertes à la suite d'un traitement prolongé par le méthysergide le pronostic semble bien meilleur. Dans la moitié des cas l'arrêt simple du méthysergide a permis la normalisation des signes cliniques et radiologiques, dans l'autre moitié une intervention chirurgicale a été pratiquée soit par méconnaissance du diagnostic, soit par nécessité fonctionnelle rénale. Dans les observations que nous avons colligées, nous avons retrouvé une disparition des signes cliniques et une normalisation complète des signes radiologiques dans 51 observations (c'est-à-dire environ 3/4 des cas), et cela dans un délai variant de 1 mois à 22 mois.

Dans les autres cas on a noté :

- la persistance d'une insuffisance rénale (GELFORD, GRAHAM),
- un petit rein non fonctionnel (KUNKEL VI, GRAHAM),
- une hypertension artérielle (KERMORGANT),
- la progression du processus fibreux malgré l'arrêt du traitement (GRUMMY, WITTAKER),
- 2 décès en postopératoire (POISOT, GRUMMY).

La disperition des souffles cardiaques n'est pas constante, il n'y a parfois qu'une diminution de l'intensité (3 cas).

Si l'arrêt du Désernil permet la disparition des signes dans la majorité des cas, sa réintroduction conduit à leur réapparition (GRAHAM,

GRUMMY, SCHWARTZ et DUNEA). GRAHAM signale aussi la reprise du processus inflammatoire par traitement par l'ergotamine (observation 18, GRAHAM).

Bien qu'il s'agisse de la même maladie, les fibroses rétro-péritonéales après traitement prolongé par le méthysergide semblent d'un meilleur pronostic que celui des fibroses rétropéritonéales idiopathiques. En effet, après l'arrêt du médicament on observe dans la quasi totalité des cas un arrêt du processus évolutif, au contraire, dans les fibroses rétropéritonéales idiopathiques, même après un traitement médical ou chirurgical, le processus inflammatoire peut encore évoluer. L'aggravation se poursuit tant que le processus fibreux est actif.

Rappelons que le traitement repose sur l'arrêt du médicament, cependant, dans certains cas l'intervention chirurgicale est indiquée. Elle a été pratiquée dans la moitié des cas. Différentes méthodes ont été employées.

- La néphrectomie n'est pas à faire d'emblée, (elle ne l'a été que dans deux cas).

- La libération des uretères semble la méthode la plus employée elle permet aussi un diagnostic positif par de multiples biopsies et la libération de l'uretère du carcan fibreux.

- L'uretérolyse a un rôle de libération et de protection des uretères : libération des uretères selon un plan de clivage existant entre l'uretère et la fibrose, mais d'après certains auteurs cela ne serait pas toujours possible. La protection est assurée par la transposition externe rétropéritonéale de l'uretère ou par l'intrapéritonisation.

Dans de rares cas le remplacement de l'uretère a été pratiqué c'est une méthode difficile et peu employée.

La pose d'un cathéter urétéral est un geste utile lorsqu'on est en présence d'un épisode oligo-anurique. Le plus souvent facile donnant lieu à l'émission d'urine sous pression, parfois difficile donnant l'impression de résistance ou même de coude infranchissable. Utilisé seul le cathétérisme est d'intérêt limité car le plus souvent après l'ablation des sondes il se produit une récidive de l'épisode anurique.

Mais rappelons que le traitement chirurgical n'est pas toujours nécessaire comme pour les fibroses idiopathiques. Le traitement repose sur l'arrêt du médicament associé dans certains cas à la prise de corticoïde.

- C O N C L U S I O N -

Nous présentons un nouveau cas de fibroses rétropéritonéale induite par le méthysergide. Il s'agit d'une femme de 49 ans, ayant pris très régulièrement pendant 7 ans, 3 comprimés par jour de Désernil Les premiers symptômes révélateurs de l'affection ont été des douleurs hautement évocatrices de colique néphrétique. Le diagnostic a été évoqué sur les données des examens radiographiques : l'urographie intraveineuse et la cavographie. Après le simple arrêt du traitement les signes cliniques ont rapidement disparu, les signes radiologiques se sont amendés. Nous suivons actuellement cette malade depuis 4 ans et le pronostic reste favorable puisque ne sont apparus aucun signe d'insuffisance rénale, ni aucune tendance à la reprise du processus fibreux.

Le tableau réalisé par les fibroses rétropéritonéales induites par le méthysergide comporte trois signes majeurs : les douleurs lombo-abdominales, les oedemes des membres inférieurs, la claudication intermittente. Parmi les signes biologiques, la note inflammatoire domine avec une vitesse de sédimentation accélérée une augmentation des α_2 et γ globulines.

Le diagnostic doit être systématiquement suspecté chez tout malade traité par méthysergide et éventuellement confirmé par les examens radiologiques essentiels que sont l'urographie intraveineuse et l'uretéro-pyelographie rétrograde.

Lorsque la biopsie chirurgicale est pratiquée elle affirme le diagnostic par l'existence de fibrose de type inflammatoire, non spécifique, sans cellules tumorales.

La pathogénie reste mystérieuse, mais néanmoins deux hypothèses semblent pouvoir être retenues :

- d'une part la théorie auto-immunitaire,
- d'autre part la théorie faisant jouer au méthysergide un rôle

d'inhibiteur compétitif vis-à-vis de la sérotonine. Il faut cependant admettre qu'il existe de nombreuses inconnues et que le rôle du méthysergide est loin d'être démontré formellement bien que statistiquement le nombre de fibroses rétropéritonéales apparues sous traitement oblige à envisager une relation entre l'action du méthysergide et la maladie.

La fibrose rétropéritonéale induite par le méthysergide diffère des fibroses rétropéritonéales idiopathiques par son évolution : en effet, la fibrose idiopathique est d'un pronostic sombre dominé par l'insuffisance rénale ou la reprise du processus évolutif, en revanche, dans un bon nombre de cas de fibrose induite par le méthysergide le simple arrêt du traitement suffit à enrayer le processus évolutif. C'est notamment le cas dans notre observation où malgré une prise prolongée de Desernil® pendant 7 ans la restitutio ad integrum a été notée en quelques mois.

Cependant, malgré leur importance ces faits ne suffisent pas à renoncer à l'utilisation du méthysergide mais imposent les réflexes formels de prescription qui sont : la surveillance régulière clinique et radiologique du malade, et l'interruption systématique du traitement d'une durée de 1 mois, au moins deux fois par an.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBARRAN J. Rétention rénale par périurétérite, libération externe de l'uretère.
Ass. Fr. d'Urologie, 1905, 9, 511 - 517.

2. ANSELEM A. Hydronephosis bilatéral gigante sin obstacul organico apparente.
Méd. Esp., 1950, 23, 230 - 235.

3. AUVERT J., XERRI A. Fibrose rétropéritonéale idiopathique extensive. A propos de 16 cas avec englobement des uretères.
Presse Méd., 1967, 75, 2655.

4. BAERT L. Cité dans Acta Urologica Belgica
1974, 42, 2, 175.

5. BARRILLON A., THIROLOIX P., BARAGAN J., FELIX J., GERBAUX A., Fibrose rétropéritonéale.
A propos d'un cas induit par le méthysergide, compliqué d'artériopathie femorale, et d'insuffisance tricuspidienne.
Nouvelle Presse Méd., 1974, 3, 7, 377 - 379.

5bis. BIANCHI F. et BORGHI U.
Atti della Sociéta Italiana di Urologica
Estratho dal vol. 1, Relazini
XLII Congresso Merano, 1969, 1, 224.

6. BIANCHINE J. R., EADE N. R. Vasoactive substance andfibrosing syndromes.
Headache 1968, 7, 149 - 154.

7. BISCHOFF F. P. et TRUSS F. Sklerosierungstherapie and periureteritis plastica.
Urol. Int., 1964, 18, 77 - 88.

8. BUENGER R.E. and all Reversible mesenteric artery stenose to methysergide bimaleate. J. A. M. A. 1966, 198, 558 - 60.

9. CARR J., BISWAS B. K. Methysergide and retroperitoneal fibrosis. Brit. Méd. J., 1966, 2, 1116 - 7.

10. CAMERON D. G., ING S. T., BOYLE M. et MATHEWS W. H. idiopathic mediastinal and retroperitoneal fibrosis Canad. Méd. Ass. J., 1961, 85, 227 - 232.

11. CHARNOCK D. A., RIEDDEL J. I. et LOMBARDOL J. Retroperitoneal fibrosis producing ureteral obstruction. J. Urol. (Baltimore), 1961, 85, 251 - 257.

12. CHARTON Fibrose rétropéritonéale idiopathique, Revue de 270 cas mondiaux. Thèse Paris 1968.

13. CIBERT J., DURAND L. et RIVIERE Cl. Les compressions urétérales par sclérose du tissu cellulo-adipeux périurétéral. "Périurétérites primitives". J. Urol. Néphrol., 1956, 62, 705 - 733.

14. COMINGS D.E. Familial multifocal fibrosclerosis findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal-fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroïditis and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. Ann. Intern. Méd., 1967, 66, 884.

15. CONLEY J. E., BOULANGER W. J., MENDELOFF G. L. Aortic obstruction associated with methysergide maleate therapy for headache : J. A. M. A., 1966, 198, 136 - 138.

16. COPPRIDGE W. M., ROBERTS L. C. et SIMON N.
Sclerosing lipogranuloma.
South Med. J., 1955, 48, 827 - 833.

17. COUVELAIRE R., AUVERT J., ZMERLI S., REYNIER J. A. et NEZELOF C.
Sur 7 cas d'une forme curable de néphropathie chronique : la liposclérose rétropéritonéale périurétérale.
Mém. Acad. Chir., 1962, 88, 71 - 80.

18. DEROT M., BAGROS Ph., MARCEL J. et ROUDIER R.
A propos de la périurétérite sténosante.
Gaz. Méd. Franç., 1963, 70, 2495

19. DUFOUR B., PRADEL G.
La fibrose rétropéritonéale.
Aspects chirurgicaux. Chirurgie générale
1973, 23, 41, 3569.

20. DUCROT H., GRUNFELD J. P. et WATCHI J. M .
Les fibroses rétropéritonéales.
Presse Méd., 1967, 75, 2661.

21. DUCROT H. La fibrose rétropéritonéale;
Gaz. Méd. Franç.,
1974, 81, 3, 223 - 232.

22. ELKIND A. H., FRIEDMAN A. P.
Silent retroperitoneal fibrosis associated with methysergide therapy
J. A. M. A., 1968, 206, n°5, 1041 - 44.

23. FARRELL W. J. et call
Unilateral leg edema, migraine, and methysergide
J. A. M. A., 207, 10, 1909 - 1911.

24. GELFORD G. J., WILLETS A. J., NELSON D., KROLL L. L.
Retroperitoneal fibrosis and methysergide.
Radiology.
1967, 88, 976 - 981.

25. GELFORD G. J., CROMWELL D. K.
Methysergide, retroperitoneal fibrosis and rectosigmoïd stricture
Amer. J. Roentgenol, 1968, 104, 566 - 570.

26. GOTZEN F. J.
Periureteritis plastica et obliterans.
Z. Urol., 1960, 53, 657 - 79.

27. GRAHAM J. R., SUBY H. I., LECOMPTE P. R., SADOWSKY N. L.
Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache.
New. Engl. J. Med., 1966, 274, 359 - 368.

28. GRAHAM J. R.
Methysergide for prevention of headache : experience in five hundred patients over three years.
New. Engl. J. Med., 1964, 270, 67- 72.

29. GRAHAM J. R.
Cardiac and pulmonary fibrosis during methysergide therapy for headache.
Amer. J. Med. Sci., 1967, 254, 1 - 12.

30. GRAHAM J. R., JOHN R.
Current therapy
Practionner 1967, 198, 302 - 11.

31. GRIFFIN W. T., GALLOWAY N. C.
Pelvic retroperitoneal fibrosis
Missouri Med., 70, 67, 29 - 31.

32. GRUMMY, ANDREW, WILLIAM, WITTAKER, JOHN, MORRISSEY
Intestinal infarction secondary to retroperitoneal fibrosis
New. Engl. J. Med., U.S.A., 1971, 285, n° 1, 28 - 29.

33. HAMBURGER J., RICHERT G. et DUCROT H.
Une maladie nouvelle la liposclérose périurétérale.
dans acquisitions médicales récentes.
1 vol., Ed. Méd. Flammarion, Paris 1957, 39.

34. VON HARDMEIER R. et HEDINGER C.
Beziehungen zwischen der retroperitonëalen fibrose und der sogenannten takayashuchen arteritis.
Schweiz Med. Wschr., 1964, 94, 1668 - 1676.

35. HARROW B. R.
Retroperitoneal fibrosis following sclerosing injections for inguinal hernia and hemorroïds.
Am. J. Roentgen, 1967, 99, 90 - 95.

36. HINDLE W., POSNER E., SWEETNAM M. T., TAN R. S. H.
Pleura effusion and fibrosis during traitement with methysergide
Brit. Med. J., 1970, 1, 605 - 606.

37. HOFFMAN W. V. et TRIPPEL O. H.
Retroperitoneal fibrosis : etiologic consideration.
J. Urol. (Baltimore), 1961, 86, 222 - 231.

38. HOULES J. P.,
Fibroses rétropéritonéales et traitement par le méthysergide.
Thèse Paris 1970.

39. HOUSTON W.
Periureteritis plastica : a report of a case with indications of the probable pathology.
Brit. J. Urol., 1957, 29, 38 - 41.

40. JOHNSON D. A., et al headache : methysergide therapy complicated by retroperitoneal fibrosis, report of a case.
Med. Ann. D. C., 66, 35, 75 - 76.

41. KERBEL Retroperitoneal fibrosis secondary to methysergide bimaleate.
New. Engl. J. Med., 1966, 274, 359.

42. KERMORGANT Y., MAUPIN J. M., POINOT A., VIALLA J. M.
Liposclérose rétropéritonéale et traitement prolongé par le méthysergide et gynergène.
Nouvelle presse Méd., 1972, 1 - 26 - 1780.

43. KUNKEL R. S.
Fibrotic syndrome with chronic use of methysergide
Headache 1971, 11, 1 - 5.

44. LANDES R. R., HOOCKER J. W.
Sclerosing lipogranuloma and periureteral fibrosis following extravasation of urographic contrast media.
J. Urol. (Baltimore), 1952, 68, 403.

45. LANGERON P., ROUTIER G., EMPEREUR - BOISSON R., BOUTROY
Compression de l'aorte terminale par fibrose rétro-péritonéale
J. Sc. Médicales de Lille, 1970, 88, 11, 601.

46. LEGER L. et Coll.
Panniculite mésentérique. Variété de fibroscléro-rétropéritonéales.
Press. Méd., 1967, 75, 75.

47. LUDWIG J. et BAUMGARTNER R.
Die retroperitoneale fibrose. Ein Beitrag zur therapie und pathogenese der krankheitsbildes.
Schweiz. Med. Wschr., 1963, 93, 1405 - 1409.

48. MORIN L. J., ZUERNER R. T.
Retroperitoneal fibrosis and carcinoïd tumor.
J. A. M. A. 1971, 216, 10, 1647-8.

49. OHLSEN L.
Retroperitoneal fibrosis due to leakage of urine.
A contribution to the etiology of idiopathic retroperitoneal fibrosis.
Acta. Chir. Scand., 1962, 123, 427 - 438.

50. OPPENHEIMER G. D., TREAKY P. A., PRIOR J. A.
Radiotherapy in the treatment of a non specific inflammatory stristure of the ureter.
J. Urol. (Baltimore), 1952, 67, 476 - 478.

51. ORMOND J. K.
Idiopathic retroperitoneal fibrosis.
An extablished clinical entity.
J. Amer. Med. Ass., 1960, 174, 1561 - 1568.

52. PERARD-ORSINI
Association Franç. d'Urologie, 1937, 37, 629.

53. POISOT D., CHOUSSAT A., BAUDET E., et coll.
Fibrose rétropéritonéale par methysergide avec compression des uretères et des artères iliaques.
Bordeaux Méd. , 1972, 6, 681 - 9.

54. POPHAM B. I. et STEVENSON T. D.
Idiopathic retroperitoneal fibrosis associated with a coagulation defect (factor VII deficiency) ; report of a case and review of the literature.
Ann. Intern. Med., 1960, 52, 894.

55. PUGH R. C.
The pathology of fibrotic lesions.
Proc. Roy. Med. Soc., 1960, 53, 685 - 689.

56. QUE G. S. et MANDEMA E.
A case of idiopathic retroperitoneal fibrosis presenting as a systemic collagen disease.
Amer. J. Med., 1964, 36, 320.

57. RACHOUCHOT J., GAILLARD et coll.
Lupus erythemateux sub aigu et methysergide.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1968, 75, 513 - 5.

58. RAPER F. P.
Idiopathic retroperitoneal fibrosis involving ureters.
Proc. Roy. Soc. Med., 1960, 53, 690.

59. REIBORD H. E. et HAWK W. A.
Idiopathic retroperitoneal fibrosis and necrotizing vasculitis.
Cleveland Clin. Quart., 1965, 32, 19 - 27.

60. RICHET G. et MEYRIER A.
Liposclérose rétropéritonéale et thrombose des veines rénales : deux syndromes rétropéritonéaux.
Masson et Cie, 1970.

61. ROUTIER G., LANGERON P., EMPEREUR-BUISSON R., CROCCEL, BOUTROY
Compression aorto-iliaque révélatrice d'une fibrose rétropéritonéale au cours d'un traitement par le méthysergide.
Ann. Méd. Intern., 1969, 120, 10, 669 - 76.

62. SCHRUB J. Cl., WOLF L. M., COURTOIS H., DUBUISSON
L'évolution des fibroses rétropéritonéales dues au méthysergide.
Nouvelle Press. Méd., 1973, 2, 8, 487 - 91.

63. SCHWARTZ F. D., DUNEA G.
Progression of retroperitoneal fibrosis despite cessation of treatment with methysergide.
LANCET, 1966, 1, 955.

64. SEYMOUR R.
Retroperitoneal fibrosis associated with methysergide therapy for migraine.
Med. J. Aust., 1968, 1, 59 - 60.

65. SLUGG P. H., KUNKEI R. S.
Complication of methysergide therapy. Retroperitoneal fibrosis, Mitral regurgitation.Edema, hemolitic anemia.
J. A. M. A., 1970, 213, 2, 297 - 298.

66. SUBY H. I., KERR W. S. Jr., GRAHAM J. R., FRALEY
Retroperitoneal fibrosis : a missing link in the chain.
J. Urol. (Baltimore), 1965, 93, 144 - 152.

67. THOMAS, CHILSHOLM
Retroperitoneal fibrosis associated with malignant desease.
Brit. J. Concer., (G.B.) 1973, 28, 5, 453 - 458.

68. TOLEDANO J.,
Fibrose rétropéritoneale formes digestives et vasculaires. Comportement des viscères et des vaisseaux abdominaux dans la fibrose rétropéritoneale expérimentale chez 60 rats
Thèse Strasbourg, 1971.

69. UTZ D. C., ROOKE E. D., SPITELL J. A., BARTHOLOMEW
Retroperitoneal fibrosis in patients taking methysergide
J. A. M. A., 1965,191, 983 - 985.

70. WEBB A. J., EDWARDS P. D.
Methysergide and retroperitoneal fibrosis.
Brit. Med. J., 1966, 39, 1110.

71. WEISS A. J., HINMAN F. Jr.
Reversible retroperitoneal fibrosis with ureteral obstruction associated with ingestion of Sansert.
J. Urol. (Baltimore), 1966, 95, 771.

VU, le Président de Thèse

M. E. FOURNIER
Professeur

VU, le Doyen

de la Faculté de Médecine
LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

E. FOURNIER

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRESIDENT DE
L'UNIVERSITE PARIS VII

M. ALLIOT.